

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| | | |
|---|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0050/050066 | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05261 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/06/2000 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 18/06/1999 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N9/00 | | |
| Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT | | |

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

| | |
|--|---|
| Datum der Einreichung des Antrags 18/01/2001 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 01.08.2001 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter A. M. Merlos Tel. Nr. +49 89 2399 8559  |

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17):* **Beschreibung, Seiten:**

1-7 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-6 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 ursprüngliche Fassung

Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:

1-6, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05261

Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | |
|--------------------------------|-----------------|-----|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 1-5 |
| | Nein: Ansprüche | 6 |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | |
| | Nein: Ansprüche | 1-6 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | |
| | Nein: Ansprüche | 4-6 |

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

1. Mit Hinblick auf den zitierten Stand der Technik scheint der Gegenstand der Ansprüche 1-5 (vorbehaltlich) neu zu sein (Art. 33(2) PCT).
Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass bei ungültiger Priorität der gegenwärtigen Anmeldung, das kollidierende Dokument "Genomics, 59, 2, 15.06.1999, 243-247, Dear, N. et al." für die Beurteilung der Neuheit in der regionalen Phase relevant werden könnte. Dementsprechend wird auf Dokument "WO 00/58473 verwiesen, welches eine frühere Priorität als die vorliegende Anmeldung in Anspruch nimmt und daher möglicherweise ebenfalls neuheitsschädlich wirken könnte.
Anspruch 6 bezieht sich ganz allgemein auf die Verwendung einer CAPN11 modulierenden Substanz zur Behandlung von Fruchtbarkeitsstörungen bei Männern. Die entsprechende Substanz ist aber durch keinerlei technisches Merkmal klar definiert. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Anspruch bekannte Substanzen, die bereits für denselben Zweck verwendet werden, mitumfasst. Es sei angemerkt, dass die durch das Verfahren von Anspruch 5 identifizierten Substanzen nicht unbedingt deswegen neu sein müssen, weil sie auf ein neues Protein gerichtet sind.
Anspruch 6 wird daher nicht als neu im Sinne von Art. 33(3) PCT angesehen.
2. Die Prüfungsbehörde bezweifelt desweiteren, dass der Gegenstand der Erfindung tatsächlich einen erfinderischen Aspekt im Sinne von Art. 33(3) PCT beinhaltet. Die gegenwärtigen Ansprüche beziehen sich auf ein neues Calpain, CAPN11, dessen kodierende Sequenz über PCR (mittels flankierender, (nicht definierter) Primer) aus einer Hoden-cDNA ermittelt wurde. Aufgrund von Homologievergleichen mit bereits bekannten Calpainen wurde CAPN11 als Protein mit "wahrscheinlichen" Protease- und Calciumbindungs-Eigenschaften in eine eigene Subfamilie eingeordnet. Es wurde weiter vermutet, dass CAPN11 möglicherweise das menschliche Orthologon zum Küken-u/m-Calpain darstellt. Northern- und RNA-Dot-Blot Analysen von 50 Gewebe-RNAs ergaben die höchste Expression im Hoden, wobei aber die Möglichkeit, dass das Gen auch in anderen Geweben exprimiert wird, nicht ausgeschlossen wird. Die Vermutung wird angestellt, dass CAPN11 wahrscheinlich intrazellulär lokalisiert ist und an Prozessen beteiligt sein könnte, an denen andere Calpaine in anderen Geweben beteiligt sind, wie Keimzellen-Apoptose oder Regulation von hodenspezifischen Transkriptionsfaktoren (s. Seite 4, Zeilen 1-3).

Angesichts der Tatsache, dass die Funktion der Calpaine nicht bekannt ist, besteht die Aufgabe der Erfindung darin, zur Aufklärung ihrer Funktion und Evolutionsgeschichte das gesamte Spektrum der Calpain-Familienmitglieder zu identifizieren (s. Seite 1, Zeilen 26-31). Die Lösung besteht in der Bereitstellung des Calpain CAPN11.

Die Suche nach weiteren Mitgliedern einer Gen-Familie mittels gängigen Methoden wie PCR-Amplifizierung kann als solches nicht als erfinderisch angesehen werden. Der äusserst kurz abgefasste Arbeitsvorgang, der zur Entdeckung der kodierenden cDNA des neuen Calpains führte (s. Seite, Zeilen 6-11), erforderte weder einen übermässigen Arbeitsaufwand noch die Überwindung von besonderen Schwierigkeiten. Auch die Homologievergleiche mit bekannten Calpainen und die daraus resultierende Einordnung des Calpains entsprechen lediglich Routinevorgängen, die keine besondere erfinderische Leistung widerspiegeln. Die Anmeldung begnügt sich damit, aufgrund der erhaltenen Ergebnisse, Vermutungen über die möglichen Eigenschaften des CAPN11 anzustellen (Calciumbindungs- und Proteaseeigenschaft) und ganz allgemein darüber zu spekulieren an welchen Prozessen es beteiligt sein könnte. Es liegen keinerlei Daten vor, die tatsächlich einen genauen Einblick in die Funktion von CAPN11 geben würden und in die spezifische Rolle, die ihm in entsprechenden physiologischen Prozessen zukommt. Die Erfindung ist daher unvollständig und es bleibt die Frage nach dem besonderen erfinderischen Beitrag, den die Erfindung gegenüber dem Stand der Technik liefert (die Primärstruktur bzw. kodierende Sequenz eines weiteren Calpains, dessen Funktion der Fachmann in einem erfinderischen Schritt bestimmen muss?).

Mit Hinblick auf die unvollständige Charakterisierung des CAPN11 bezüglich seiner eigentlichen Funktion, werden die Ansprüche 1-6 als nicht erfinderisch gemäss Art. 33(3) PCT angesehen.

3. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 4-6 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen

medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Es sei angemerkt, dass sich die Verfahrensansprüche 4 und 5 nicht ausschließlich auf ein ex vivo Verfahren beziehen.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|---|---|---|
| Applicant's or agent's file reference 0050/050066 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/EP00/05261 | International filing date (day/month/year) 07 June 2000 (07.06.00) | Priority date (day/month/year) 18 June 1999 (18.06.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/57, 9/64, C12Q 1/37 | | |
| Applicant BASF AKTIENGESELLSCHAFT | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

| | |
|--|--|
| Date of submission of the demand 18 January 2001 (18.01.01) | Date of completion of this report 01 August 2001 (01.08.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/05261

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-7 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-6 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/3-3/3 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the sequence listing part of the description:
pages _____ 1-6 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/05261

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|-------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1 - 5 | YES |
| | Claims | 6 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1 - 6 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | | YES |
| | Claims | 4 - 6 | NO |

2. Citations and explanations

1. With regard to the cited prior art, the subject matter of Claims 1-5 (with reservation) is considered to be novel (PCT Article 33(2)).

It should be duly noted, however, that should the claim to priority of the present application prove invalid, the conflicting document, "Dear, N. et al: GENOMICS, Vol. 59, No. 2, 15 June 1999, pages 243-247", might become relevant for the assessment of novelty in the regional phase. Attention is further drawn to WO 00/58473, which claims an earlier priority than the present application and therefore might likewise be prejudicial.

Claim 6 relates very generally to the use of a CAPN11 modulating substance in the treatment of fertility disorders in men. However the substance in question is not clearly defined by any technical feature. In consequence it cannot be excluded that the claim may encompass known substances already being used for the same purpose. It should be noted that the substances identified by the process disclosed in Claim 5 are not necessarily rendered novel because they relate to a new protein.

Claim 6 is therefore not considered novel within the meaning of PCT Article 33(3).

2. The Examining Authority would also question whether the claimed subject matter has a genuinely inventive aspect within the meaning of PCT Article 33(3). The present claims relate to a new calpain, CAPN11, the coding sequence of which was determined with PCR (using a flanking (non-defined) primer) from a testicular cDNA. On the basis of homologous comparison with previously known calpains, CAPN11 was classified in its own subfamily as a protein with "probable" protease and calcium bonding properties. It was further conjectured that CAPN11 may be the orthologous human gene to chicken μ/m calpain. Northern and RNA dot blot analyses of 50 tissue RNAs found the highest expression to occur in the testicles, but the possibility was not excluded that the gene might also be expressed in other tissues. The hypothesis is formed that CAPN11 is probably localised intracellularly and might be involved in processes involving other calpains in other tissues, such as stem cell apoptosis or regulation of testicular transcription factors - see page 4, lines 1-3.

Since the function of the calpains is not known, the problem addressed by the invention is that of identifying the whole spectrum of the members of the calpain family in order to clarify their function and the history of their evolution - see page 1, lines 26-31. The problem is solved by the creation of the calpain CAPN11.

The search for other members of the gene family using conventional methods such as PCR amplification cannot be considered inventive *per se*. The very briefly described procedure which led to the discovery of the coded cDNA of the new calpain - see page 2, lines 6-11 - demanded neither an excessive amount of work nor the surmounting of particular difficulties. Even homological comparisons with known calpains and classification of the calpains resulting therefrom are merely routine procedures which display no particular inventiveness. The application goes no further than to formulate hypotheses as to the possible properties (calcium bonding and protease) of CAPN11, on the basis of the results obtained, and to speculate in a very general fashion as to what processes it might be involved in. No data is available which would give a precise insight into the function of CAPN 11 and into the specific role it plays in related physiological processes. The invention is therefore incomplete and the question remains as to the specific inventive contribution of the invention over the prior art (the primary structure and/or coding sequence of a further calpain, the function of which could not be determined by the person skilled in the art without an inventive step?).

With regard to the incomplete characterisation of CAPN11 in respect of its true function, Claims 1-6 are not considered inventive under PCT Article 33(3).

3. PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 4-6 in their present form. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

It should be noted that the process Claims 4 and 5 do not relate exclusively to an *ex vivo* process.